

УДК 618.14-089.87.053.84-039.71

## ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ МІОМОЮ МАТКИ

**Ю. П. Вдовиченко**, \* д-р мед. наук, професор;

**М. Л. Кузьоменська**, \*\* канд. мед. наук, доцент,

\* Національна медична академія післядипломної освіти

ім. П. Л. Шупика, м. Київ,

\*\* Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

*Метою роботи стало підвищення ефективності органозберігаючого хірургічного лікування пацієнток з міомою матки репродуктивного віку, удосконалення методик операцій консервативної міомектомії. Запропоновані модифікації суттєво знижують тривалість оперативних втручань, обсяг крововтрати, зменшує частоту інтра- та післяопераційних ускладнень, що обумовлює доцільність застосування даних методів лікування в практичній оперативній гінекології.*

**Ключові слова:** лейоміома, агоністи ГнРГ, розміри матки, консервативна міомектомія.

*Целью работы явилось повышение эффективности органосохраняющего хирургического лечения пациенток с миомой матки репродуктивного возраста, усовершенствование методик операций консервативной миомэктомии. Предложенные модификации методик лечения значительно снижают длительность оперативных вмешательств, объем кровопотери, уменьшают частоту интра- и послеоперационных осложнений, что обуславливает целесообразность применения данных методов лечения в практической оперативной гинекологии.*

**Ключевые слова:** лейомиома, агонисты ГнРГ, размеры матки, консервативная миомэктомия.

Незважаючи на результати численних досліджень, на цей час не існує загальноприйнятої думки щодо етіології та патогенезу міоми матки. Її характеризують як доброякісну гормонозалежну пухлину, що й обумовлює радикальний підхід до її лікування. Частка органозберігаючих оперативних втручань від загальної кількості проведених операцій з приводу міоми матки залишається незначною як через технічні труднощі виконання консервативної міомектомії, так і через монофункціональне відношення до матки більшості лікарів [1,2,7].

Ми вважаємо, що органозберігаюче лікування хворих з міомою матки є актуальним питанням у гінекології. Видалення матки спричиняє зниження гормональної активності яєчників, що проявляється постгістеректомічним синдромом і потребує в деяких випадках тривалої медикаментозної корекції. Крім цього оперативне втручання супроводжується ризиком ускладнень, які можуть бути значно небезпечнішими, ніж сама міома матки. Більшість жінок пов'язують матку зі своєю жіночністю і відмовляються від гістеректомії.

Багаторічні дослідження міоми матки та вироблення тактики органозберігаючого лікування цього захворювання дозволили нам апробувати на практиці алгоритм комплексного органозберігаючого лікування хворих на міому матки, що дозволило значно зменшити кількість гістеректомій.

Міома матки – це моноклональний гормонозалежний проліферат, що складається з фенотипічних змін гладком'язових клітин міометрія. Це свідчить про локальну патологію міометрія. Існує дві теорії виникнення клітин-попередників міоми матки. Згідно з першою дефект у клітині з'являється під час онтогенетичного розвитку матки в результаті тривалого нестабільного періоду ембріональних гладком'язових клітин. Друга теорія дає припущення про пошкодження клітин вже в зрілій матці. Враховуючи, що поширеність даної патології досягає 85%, ми вважаємо другу теорію більш вірогідною.

Формування зачатка міоматозного вузла, більш за все, відбувається таким чином. Під час кожного овуляторного циклу, в першій фазі, на поверхні клітин міометрія накопичуються рецептори до прогестерону і різноманітних факторів росту (EGF, TGF - бета, bFGF та ін.) [6,7]. Після овуляції, під дією прогестерону жовтого тіла, відбувається процес гіперплазії та гіпертрофії міометрія. Ці зміни відбуваються рівномірно завдяки балансу експресії двох типів рецепторів прогестерону (А і В). А-тип рецепторів є блокуючими, а В-тип – ефекторними. Цей збалансований розподіл забезпечує рівномірне збільшення тканини міометрія. У разі ненастання вагітності рівень прогестерону в крові знижується, і в тканині міометрія активізується процес апоптозу, за рахунок якого відбувається елімінація надлишку гладком'язових клітин. Саме завдяки цьому механізму матка не збільшується в розмірах від циклу до циклу.

Можна припустити, що в ході численних циклічних змін ендометрія відбувається накопичення клітин, в яких порушується процес апоптозу і які піддаються впливу різноманітних пошкоджуючих факторів. Останніми можуть бути ішемія, що обумовлена спазмом спіральних артерій під час менструації, запальний процес, травма в результаті медичних маніпуляцій або вогнище ендометріозу.

З кожним менструальним циклом кількість ушкоджених клітин збільшується. Частка цих клітин через деякий час елімінується з міометрія, з інших починають формуватися зачатки міоматозних вузлів з різним потенціалом росту. Активність росту вузлів на перших етапах відбувається за рахунок фізіологічних коливань гормонів під час менструального циклу. У подальшому, ці клітини активізують аутокринні-парокринні механізми і формують локальні автономні механізми підтримки росту (локальна продукція

естрогенів з андрогенів та утворення сполучної тканини). Тому фізіологічні значення статевих гормонів мають менший вплив на подальше формування міоматозного вузла.

Виходячи з даних генетичного аналізу міоматозних вузлів, проліферативна активність клітин міоми матки обумовлена дисрегуляцією генів HMGIC і HMGIY, розміщених в хромосомах 12 та 6 відповідно, тобто в локусах найбільш поширених хромосомних аберацій, властивих цьому утворенню [5,6]. Продуктом експресії цих генів є високорухливі білки (high mobility group proteins), які є хроматин-асоційованими негістонними білками. Вони відіграють важливу роль в регуляції структури і функції хроматину. Крім цього, вони відповідають за правильність тривимірної конфігурації комплексу ДНК з білком, тобто беруть участь у транскрипції ДНК. Аберантна експресія HMGIC і HMGIY білків найчастіше характеризує злоякісний процес, у той час як дисрегуляція цих білків, внаслідок хромосомних перебудов, проявляється в різноманітних доброякісних мезенхімальних утвореннях, таких, як ліпома, легенева гамартома, поліп ендометрія і лейоміома. Вказані білки під час онтогенезу експресуються майже в усіх органах, у той час як у дорослому організмі – лише в легенях та нирках. Такий характер експресії HMGIC і HMGIY білків свідчить про їх участь у швидкому рості ембріональних тканин [5,6,7].

Моноклональний проліферат гладком'язових клітин міометрія, в якому за рахунок дисрегуляції HMG - генів активізована програма клональної проліферації тканин, на фоні нормального гормонального фону збільшується в розмірах, у той час як клітини незміненого міометрія перебувають у стані відносного спокою [5,6,7].

Значення гормонального фону для роста міоматозного вузла на початковому етапі є критичним. Зі збільшенням розмірів і формуванням автономних механізмів росту міома матки стає відносно незалежною. Треба зауважити, що мова йде не про неможливість росту вузла в умовах повної відсутності гормонального впливу, а про неможливість суттєвого регресу розмірів утворення при зникненні гормональної стимуляції. Це пов'язано із збільшенням у структурі вузла частки сполучної тканини, а також за рахунок локального синтезу естрогенів з андрогенів.

Беручи до уваги вищевикладене, можна зробити такі висновки, які будуть визначати лікувальну тактику стосовно міоми матки. Кожен міоматозний вузол складається умовно з двох частин: стабільного ядра та регресуючої частини. Ядро – це той об'єм вузла, який залишається після повного припинення його кровопостачання, а регресуюча частина – відповідно той об'єм вузла, на який він зменшується при некротуванні.

Наступною характеристикою міоматозного вузла, яка впливає на тактику лікування, є поняття про «клінічно значущі розміри». Міоматозний вузол повністю не зникне з матки навіть при повному його некротуванні. Для визначення тактики лікування потрібно зрозуміти, який розмір міоматозного вузла не буде мати клінічного значення.

Визначення клінічного значення вузла залежить від його локалізації. Так, для субмукозного вузла клінічно незначущого розміру не існує, оскільки вузол будь-якого розміру обумовлює клінічні прояви. У той час як субсерозний вузол, який у два рази перевищує розмір самої матки, може зовсім не давати клінічної картини. Для вузлів таких локалізацій існує окремий підхід до лікування [2,3,4].

Визначення клінічної значущості вузла необхідно для інтрамуральних вузлів центрипетального та відцентрового характеру росту. Аналізуючи власні клінічні спостереження, робимо висновок, що клінічно не значущим розміром міоматозного вузла є такий, що не перевищує 15 мм. Ця цифра - не абсолютна межа, а орієнтир для визначення такого розміру вузла, який в матці не супроводжується ніякими клінічними проявами.

Поняття про клінічну значущість необхідне для того, щоб розмежувати групи хворих міомою матки стосовно тактики лікування.

До цього часу не існувало класифікації міоми матки, яка б могла визначити вид лікування для кожної окремої хворої. У характеристиці міоми матки була відсутня стадійність, існували лише критерії, що визначали показання до гістеректомії. Таким чином, пацієнток з цим діагнозом поділили на дві групи – ті, яким гістеректомія була не показана, і ті, яким вже показане хірургічне лікування.

У новій класифікації міоми матки вперше вводиться стадійність розвитку патологічного процесу, а також критерії, що визначають ефективність проведеного лікування. Ця класифікація розроблена для клініцистів і дозволяє вибірково підходити до вибору лікувальної тактики. Як головний критерій у ній використовується розмір домінантного вузла та його розміщення в матці.

Згідно з новою класифікацією міому матки поділяють на такі групи:

- клінічно незначущі міоми, або міоми невеликих розмірів;
- малі множинні міоми, міоми матки середніх розмірів;
- множинна міома матки із середнім розміром домінантного вузла;
- міома матки великих розмірів;
- субмукозна міома матки;
- міома матки на ніжці;
- складна міома матки.

*Таблиця 1 – Застосування різних методів лікування міоми матки як монотерапії і в складі комбінованих методів*

Один або множинні інтрамуральні або інтрамурально-субсерозні вузли менше 3 см у діаметрі. Відсутність субмукозних вузлів	1. Мірена (до 2,5 см). 2. Агоністи ГнРГ → Мірена (2,5 - 4 см)
Один або множинні інтрамуральні або інтрамурально-субсерозні вузли 4-10 см у діаметрі. Відсутність субмукозних вузлів	1. аГнРГ → консервативна міомектомія (4-8 см). 2. ЕМА консервативна міомектомія (більше 8 см). 3. ЕМА
Один або множинні інтрамуральні або інтрамурально-субсерозні вузли більше 10 см у діаметрі. Відсутність субмукозних вузлів	1. аГнРГ → ЕМА. 2. ЕМА консервативна міомектомія. 3. аГнРГ → ЕМА → консервативна міомектомія
Гігантська інтрамуральна або інтрамурально-субсерозна міома. Відсутність субмукозних вузлів	1. аГнРГ → ЕМА → консервативна міомектомія. 2. Гістеректомія
Субсерозний вузол на ніжці	1. Консервативна міомектомія
Субмукозні вузли 0-I типів до 3 см у діаметрі	1. Гістероскопія
Субмукозні вузли 0-I типів до 3-5 см у діаметрі	1. аГнРГ → гістероскопія
Субмукозні вузли II типу, субмукозні вузли 0-I типів більше 5 см у діаметрі	1. ЕМА
Шийкові вузли, рецидив міоми після консервативної міомектомії	1. ЕМА

*Клінічно незначущі міоми, або міоми малих розмірів.* До цієї групи відносяться міоматозні вузли розміром до 15 мм. Вони не дають клінічної симптоматики та виявляються лише при УЗД. У разі правильного подальшого ведення таких хворих можна гарантувати відсутність їх подальшого росту. З патогенетичної точки зору міома матки на цій стадії перебуває під впливом фізіологічних рівнів гормонів. Неправильно на даному етапі проводити очікувальну тактику. Вузли повинні бути стабілізовані у своїх розмірах, тобто повинна бути забезпечена профілактика їх подальшого росту. З цією метою використовують низькодозовані оральні контрацептиви (ОК), що містять гестагени третього покоління, або внутрішньоматкову гормональну систему «Мірена». Тривале приймання ОК знижує ризик розвитку міоми матки на 17% при п'ятирічному прийманні і на 31% - при десятирічному застосуванні.

Застосування ОК спричиняє не лише профілактичну дію, а й може стабілізувати розміри вже наявних міоматозних вузлів. Проте не завжди рост вузлів ефективно стабілізується прийманням ОК. Проведені дослідження дали змогу встановити, що стабілізувальний ефект ОК поширюється на міоматозні вузли розмірами до 2 см у діаметрі. При більшому розмірі вузлів інколи спостерігався ріст міоми. Це пов'язано з тим, що в невеликих вузлах ще не до кінця сформовані автономні механізми росту, і його ріст управляється екзогенною дією гестагену ОК.

У жінок, які приймають ОК, не відбувається овуляції, а отже, не утворюється жовте тіло, що продукує прогестерон, тобто припиняється щомісячний запуск проліферативних процесів у міометрії. Якщо у жінки до початку приймання ОК вузли були відсутні, то при використанні цих препаратів буде суттєво припинений один із найважливіших стимулів утворення міоми матки. Крім цього, при правильному використанні виключається небажана вагітність і як наслідок механічна травма у вигляді абортів. На жаль, приймання ОК не може на 100% виключити розвиток міоми матки, тому що залишається запальний компонент запуску росту вузлів.

Велике значення має вид прогестину, що входить до складу оральних контрацептивів, оскільки між ними є ряд відмінностей, однією з яких є афінитет до рецепторів прогестерону. Чим вище у конкурентної речовини афінитет, тим більш виражені будуть у нього властивості. Враховуючи це, ми у своїй практиці використовуємо ОК, що містять дезогестрел. Цей прогестин третього покоління має виражений афінитет до рецепторів прогестерону і може конкурентно пригнічувати рецептори прогестерону в матці. Сам дезогестрел, зв'язавшись з рецепторами, не викликає весь спектр ефектів прогестерону.

*Малі множинні міоми матки.* До цієї групи хворих відносять жінок з множинною міомою матки, розмірами вузлів до 20 мм і загальним об'ємом матки не більше 8 тижнів вагітності. У таких пацієнток, як правило, є такі клінічні прояви, як менометрорагія, дисменорея, неплідність. Патогенетично міоматозні вузли набувають ознак «автономності». Для лікування таких хворих ми пропонуємо двоетапну схему. На першому етапі лікування хворим призначається курс терапії індукторами регресії міоматозних вузлів, до яких належать агоністи ГнРГ. На фоні приймання цих препаратів відбувається зменшення розмірів міоматозних

вузлів у середньому на 50%. Наприкінці лікування ГнРГ пацієнтки переходять із групи «малі множинні вузли» до групи «клінічно незначущі міоми, або міоми малих розмірів».

**Міома матки середніх розмірів.** До цієї групи відносять жінок з поодиноким міоматозним вузлом розміром до 4 см. Лікування таких хворих залежить від подальших репродуктивних планів жінки. Якщо пацієнтка планує в подальшому вагітність, ми пропонуємо консервативну міомектомію. Часто перед проведенням даної операції жінкам рекомендується пройти курс лікування агоністами ГнРГ. Такий підхід, на нашу думку, є неправильним, оскільки під дією цих препаратів відбувається зменшення не лише великих вузлів, а й малих. Тому в ході виконання операції ці вузли не будуть доступні пальпації і не будуть видалені з матки, що в подальшому призведе до рецидиву захворювання. Крім цього, агоністи ГнРГ «вмуровують» міоматозний вузол в оточуючий міометрій, що призводить до необхідності проводити міомектомію замість вилучення вузла. Агоністи ГнРГ повинні застосовуватися після консервативної міомектомії з метою пригнічення найменших міоматозних вузлів, які не визначаються під час операції. Курс післяопераційного лікування становить 6 місяців, наприкінці якого жінка може вагітніти. Тим хворим, які не планують вагітність, можливе проведення або двоетапного лікування з використанням агоністів ГнРГ і подальшим призначенням КОК або «Мірени», або ж потрібно виконати емболізацію маткових артерій.

**Множинна міома матки із середнім розміром домінуючого вузла.** До цієї групи ми віднесли жінок з великою кількістю міоматозних вузлів і розміром домінуючого вузла до 6 см. Найефективнішим органозберігаючим методом лікування є емболізація маткових артерій. Якщо ж у жінки є репродуктивні плани, потрібно оцінити можливість проведення консервативної міомектомії. Якщо в матці окрім домінуючого вузла, існує багато різнокаліберних міоматозних вузлів складної локалізації, то необхідно провести двоетапне лікування. На першому етапі виконати емболізацію маткових артерій і через 1 рік оцінити матку з точки зору можливості виношування вагітності. За наявності вузлів, що спричиняють ризик для виношування вагітності, виконати консервативну міомектомію. Для жінок у перименопаузі можливе тривале призначення агоністів ГнРГ з метою переведення цих хворих із штучної менопаузи в природну.

**Міома матки великих розмірів.** До таких міом відносять міоми, розмір яких перевищує 6 см. Питання про можливість реалізації репродуктивних планів у цій групі може бути вирішене позитивно, як правило, за наявності одного, двох, максимум трьох великих міоматозних вузлів «вдалої» локалізації з точки зору технічної можливості виконання операції. Таким хворим виконується консервативна міомектомія. При ще більших розмірах матки і множинному ураженні необхідно виконувати гістеректомію.

**Субмукозна міома матки.** До останнього часу для міоматозних вузлів даної локалізації існувало лише два варіанти лікування: гістерорезектоскопія і гістеректомія. У гістерорезектоскопії є обмеження. Вона виконується при розмірі вузла більше 5 см. У деяких випадках операція виконується в декілька етапів, що потребує додаткових загальних наркозів.

На цей час оптимальним лікуванням субмукозних вузлів є емболізація маткових артерій. Після виконання цієї процедури міоматозні вузли народжуються з матки. Для цього методу не існує обмежень у розмірі вузлів. Навіть вузли більше 10 см у діаметрі піддаються ефективному лікуванню з використанням цієї методики.

**Міома матки на ніжці.** До цієї групи входять міоматозні вузли, розміщені субсерозно на тонкій ніжці. Такі вузли здебільшого випадків рухливі, для їх лікування оптимально використовувати лапароскопічну міомектомію.

**Складні міоми.** Сюди відносять множинні міоми матки поєднаної локалізації, для яких необхідне двоетапне лікування. Спочатку виконують емболізацію маткових артерій, а потім – лапароскопічну міомектомію.

Таким чином, вищенаведена клінічна класифікація міоми матки полегшує лікарю вибір методу лікування цього захворювання. Запропоновані лікувальні підходи більшою мірою спрямовані на можливість збереження органа і в ряді випадків поновлення репродуктивної функції.

## SUMMARY

### OPTIMIZATION OF TREATMENT LEIOMYOMA

**J. P. Vdovichenko, M. L. Kuzemenska,**

National Medical Academy of Postgraduate Education P. L. Shupyk, Kyiv,  
Medical Institute of Sumy State University, Sumy

*The aim of the work is to increase the efficacy of organ preserving surgical treatment in reproductive patients with hysteromyoma by the operation technique improving at conservative hysteromyoma. The suggested modification of the conservative hysteromyoma technique significantly decreases the surgical intervention duration, blood loss volume, length of hospital stay, decreases the frequency of intra- and postoperative complications, it shows the appropriateness of its using in practical operative gynecology at organ preserving uterine operation doing.*

**Key words:** leiomyoma, agonists of GnRH, uterine size, conservative myomectomy.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вихляева Е.М. // Вестн.Рос.ассоц.акуш.гин. – 1997. - №3. – С.21-23.
2. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: ООО «МИА», 2006. – 784 с.
3. Волков Н.И. Эффективность диферелина при комбинированном лечении больных с бесплодием и миомой матки / Н.И. Волков, Д.П. Камилова, И.Е. Корнеева // Акушер. гинекол. – 2002. - №3. – С. 49-50.

4. Кулаков В.И. Пробл. репрод. / Кулаков В.И., Овсянникова Т.В., Шилова М.Н., Волков Н.И. – 1997. - №3. – С. 34-37.
5. A possible role of the cytochrome p450c17alpha gene (CYP17) polymorphism in the pathobiology of uterine leiomyomas from black South African women: a pilot study / Amant F., Dorfling C.M., de Brabanter J., et al. // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2004. - Vol.83(3). – P. 234-9.
6. Andersen J. Growth factors and cytokines in uterine leiomyomas // Semin Reprod Endocrinol. -1996. – Vol. 14(3). – P.269-82.
7. Broder M.S. Smproving treatment outcomes with a clinical pathway for hysterectomy and myomectomy / Broder M.S., Bovone S. // J. Reprod. Med. – 2002. –Vol. 47(12). – P. 999-1003.

*Надійшла до редакції 6 грудня 2010 р.*